Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau
Direktor: Prof. Dr. Stolte

Wird durch die Salizylsäuretherapie eine Ketonurie hervorgerufen?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
bei der
Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelm-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Hans Krebs

Breslau 1939

Druck: Schlesische Verlagsanstalt und Druckerei Karl Klossok, K.-G., Breslau 1, Hummerei 39-42

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

Referent: Prof. Dr. Stolte
Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Unter Ketonurie versteht man das vermehrte Auftreten von Acetonkörpern, einer Gruppe chemischer Körper im Urin, die das Aceton, die Acetessigsäure und die β-Oxybuttersäure umfaßt. Diese drei Substanzen sind genetisch eng miteinander verknüpft und müssen daher gemeinsam betrachtet werden. Vermehrt entstehen sie im Organismus als Zwischenprodukte gestörten Fettsäureabbaues, wie er bei Verarmung der Leber an Kohlehydraten zustandekommt. (Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlehydrate.) Ihr gemeinsames Vorkommen beruht darauf, daß sie durch Oxydationsvorgänge leicht ineinander übergehen können.

Zuerst entdeckt wurde das Aceton, und zwar im Jahre 1830, von Liebig und Dumas.

Einige Jahre nach Bekanntwerden des Acetons gelang es Gerhard, die Acetessigsäure nachzuweisen. Beim Versetzen von Diabetikerharn mit Eisenchloridlösung erhielt er eine burgunderrote Färbung. Noch heute wird diese Reaktion zum Nachweis der Acetessigsäure benutzt.

Zuletzt wurde die β-Oxybuttersäure entdeckt. Sie zu erkennen und rein darzustellen gelang als erstem Minkowski (1884). Zu gleicher Zeit wurde auch Külz auf sie aufmerksam, der sie als den linksdrehenden Bestandteil des Diabetikerharns charakterisierte. Die optische Aktivität machte man sich vielfach zum Nachweis der β-Oxybuttersäure nutzbar.

Anfangs nahm man an, daß die Ketonurie ein spezielles Symptom des Diabetes sei, da man hierbei oft sehr hohe Ausscheidungen fand. Bei im Coma diabeticum befindlichen Kranken konnte man 24-Stunden-Ausscheidungen bis zu 13,4 g Aceton und 119 g β-Oxybuttersäure nachweisen.

Spätere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß nicht nur beim Diabetes eine Ketonurie entsteht, sondern daß bei allen Prozessen, die eine Kohlehydratverarmung der Leber bewirken, Ketonkörper gebildet und ausgeschieden werden. So kann man durch einfaches Hungernlassen bei jedem Menschen eine sogenannte Hungerketonurie hervorrufen. Da die Kohlehydratvorräte beim Hungernden in der Leber bald verbraucht sind, steigen die Ketonkörper an. Es gelang Verkade, bei einer

Versuchsperson nach einer Nahrungskarenz von einem Tage schon ein Ansteigen der Ketonkörper im Urin auf 0,82 g nachzuweisen.

Auch von Rohleder angestellte Versuche an Säuglingen zeigten, daß nach 24stündiger Ernährung mit nur Tee und Saccharin das Gesamtaceton sowie die β-Oxybuttersäure deutlich anstiegen. Selbst eine ausreichend kräftige, aber kohlehydratfreie Kost kann ebenfalls eine Ketonurie bewirken. Eine von Landgreen untersuchte Person, die pro Tag 13 g Alkohol, 108 g Eiweiß, 200 g Fett, aber keine Kohlehydrate erhielt, schied am fünften Tage dieser Ernährungsform 2,3 g Aceton und 13 g β-Oxybuttersäure aus. Auch viele durch andere Ursachen hervorgerufene Acetonkörperausscheidungen lassen sich auf zu geringe Kohlehydratzufuhr bzw. Ausnutzung der Nahrung zurückführen. Es ist schon lange bekannt, daß viele Krankheiten, wie Pneumonie, Oesophagusstenose, Typhus, Magencarcinom und Dysenterie, insbesondere fast alle mit Erbrechen einhergehenden Abdominalerkrankungen, von einer mehr oder weniger starken Ketonurie begleitet sein können.

In den bisher beschriebenen Fällen sahen wir, daß hauptsächlich Kohlehydratmangel bzw. zu geringe Nahrungsausnützung die Ursache für die Glykogenarmut der Leber und damit der Ketonkörperbildung waren. Nun kann aber auch der Fall eintreten, daß die Fähigkeit der Leber, das Glykogen zu fixieren, gestört ist. Auch dann ist eine mehr oder weniger starke Ketonurie die Folge. Eine solche Schädigung der Leber kann durch verschiedene Gifte und auch Arzneimittel, die in zu hoher Dosierung verabreicht werden, hervorgerufen werden. Solche leberschädigende Stoffe sind z. B. Phosphor, Kohlenoxyd, Atropin, Blei, Chloroform usw.

Schwarz konnte z. B. in einem Falle von Phosphorvergiftung eine Ketonurie beobachten, die trotz hoher Kohlehydratzufuhr nicht zu beheben war. Auch nach zu langer Darreichung von Chloroform als Narcoticum wurde in mehreren Fällen plötzliche Entleerung der Glykogendepots in der Leber, verbunden mit einer Ketonurie, festgestellt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch nach Vergiftungen mit Atropin, Blei und Kohlenoxyd gemacht.

In den letzten Jahren verstärkt sich nun der Verdacht, daß auch die Salizylsäure und deren Derivate ähnliche Schädigungen hervorrufen.

Bei Durchsicht der Literatur über Vergiftungsfälle mit Salizylsäure findet man außer den bekannten Vergiftungssymptomen wie: Kopfschmerz, Schwindel, Ohrensausen, Schweißausbruch, Schwerhörigkeit, Brechreiz und Kussmaulsche Atmung vereinzelt

auch Ketonurie angegeben. Im folgenden will ich nun einige Vergiftungsfälle durch Salizylsäure anführen:

Balázs konnte in Ungarn, wo das Aspirin zu Suizidzwecken sehr oft Verwendung findet, an einem Material von einigen hundert Vergiftungsfällen eingehend die Wirkung der Salizylsäure beobachten. Er schildert, daß die geringste tödliche Dosis, normale Disposition vorausgesetzt, zwischen 30 bis 40 g liegt. Außer den typischen obengenannten Vergiftungssymptomen fand er in mehreren Fällen auch Aceton im Harn. Z. B. berichtet er von einer Frau, die in selbstmörderischer Absicht 35 g Aspirin genommen hatte, daß 14 Stunden nach dem Vergiftungsversuch der mit dem Katheter entnommene Urin folgenden Befund ergab: Menge 120 ccm, spezifisches Gewicht 1018, Eiweiß positiv, Zucker negativ, Aceton stark positiv.

Derselbe Verfasser beschreibt noch einen anderen Vergiftungsfall, bei dem ebenso in selbstmörderischer Absicht 60 g Aspirin eingenommen wurden; auch hierbei war die Acetonprobe im Harn stark positiv. Über einen weiteren Vergiftungsfall, wobei 30 g Aspirin verwendet wurden, berichtet er: „Der Verlauf war für eine schwere Salizylsäurevergiftung charakteristisch, wie Erbrechen, Pulsbeschleunigung, sehr starkes Schwitzen, acidotische Atmung, Unruhe, Temperatursteigerung, Acetonurie usw."

Eichler berichtet über einen Fall von Kindestod durch Aspirin, wobei es zur Sektion des Kindes kam. Der Verfasser schreibt hierüber: „In dem Sektionsprotokoll scheint der wichtigste Befund das Aussehen der Leber zu sein. Die Beschreibung deutet auf eine Verfettung hin und wurde auch sonst bis in die Einzelheiten wie Marmorierung, scharfe Läppchenzeichnung und Fleckung beschrieben." An anderer Stelle schreibt Eichler, daß bei Vergiftung mit Salizylsäure neben der Säurewirkung eine Stoffwechselstörung besteht, wobei es zur Bildung von Aceton und Acetessigsäure kommt.

In den angeführten Fällen handelt es sich um sehr hohe Dosen von Salizylsäure, die meist in selbstmörderischer Absicht eingenommen wurden. Jedoch gibt es auch Menschen, die schon nach Verabreichung kleiner Salizyldosen schwere Vergiftungssymptome zeigen.

Einen interessanten Fall hierfür führt Liebermeister an: Ein Patient, der wegen Psoriasis die Hautklinik aufsucht, erhält zwei Tage lang hintereinander eine Einreibung mit 10prozentiger Salizylvaseline, was insgesamt 50 g Vaseline ausmacht. Die hierbei applizierte Menge Salizylsäure beträgt somit 5 g. Der Patient spürt starkes Hautbrennen, außerdem stellen sich die üblichen

Anzeichen einer Salizylvergiftung ein. Die Untersuchung ergibt: Mittelgroßer Mann in gutem Ernährungszustand, am ganzen Körper mit Psoriasis befallen. Blutzuckergehalt 0,155 %, im Harn etwas Eiweiß, Urobilinogen vermehrt, Aceton stark positiv.

Auffallend ist hierbei, daß schon nach 5 g Salizylsäure eine toxische Wirkung auftrat. Liebermeister führt diese Überempfindlichkeit auf die geschädigte Haut zurück, wobei er schon mehrmals eine solche Reaktion beobachten konnte.

Es sind Fälle bekannt, bei denen noch kleinere Dosen sogar einen letalen Ausgang herbeiführten. Kionka berichtet von zwei Todesfällen nach 2,4 bzw. 3,6 g Natriumsalizylat. Eichler beschreibt den Todesfall eines 24jährigen Mannes nach Einnahme von 0,65 g Aspirin bei bestehendem Asthma und schwerer Dyspnoe.

Leider ist in diesen Fällen nach Aceton nicht gefahndet worden.

Solche Fälle von Überempfindlichkeit sind zum Glück selten, denn es gibt Krankheiten, deren Verlauf durch Salizylsäure äußerst gut beeinflußbar ist, so daß man nur ungern auf die Salizylsäuretherapie verzichtet. Als Therapeuticum bei der Polyarthritis stehen noch heute die Salizylsäurederivate: Natriumsalizylicum und Acidum azetylosalizylicum an erster Stelle. Vor allem müssen diese Heilmittel, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, in hohen Dosen verabreicht werden. Fälle, in denen 8 g pro Tag auf längere Zeit gegeben werden, sind keine Seltenheit.

Es taucht nun die Frage auf: Entsteht bei Verabreichung von Salizylsäurepräparaten, sei es durch Störung im intermediären Stoffwechsel oder durch Leberschädigung, eine Ketonurie?

In freundlicher Weise gab mir Herr Professor Stolte die Anregung, Versuche anzustellen, inwieweit ein Einfluß der Salizylate, in therapeutischen Dosen verabreicht, auf die Ausscheidung von Ketonkörpern im Urin besteht.

Beschreibung des Verfahrens.

Da es erwünscht war, die Ausscheidung von Aceton und β-Oxybuttersäure getrennt zu bestimmen, wählte ich das Verfahren von Engfeld. Bei diesem werden die Acetonkörper nach der Messing-Huppertschen Methode titrimetrisch bestimmt. Und zwar wird zunächst das präformierte Aceton und die im Harn enthaltene Acetessigsäure, aus der bei der Destillation durch CO_2-Abgabe Aceton entsteht, bestimmt. Embden und Schliep bezeichnen die Summe beider als Gesamtaceton.

Im gleichen Verfahren wird anschließend die β-Oxybuttersäure bestimmt. Sie wird von hinzugesetzter Chromschwefelsäure zu Acetessigsäure oxydiert, diese wird wie oben durch Erhitzen auf 100° (CO_2-Abgabe) in Aceton übergeführt, das dann entsprechend dem Gesamtaceton titrimetrisch bestimmt werden kann. Das leicht flüchtige Aceton wird mit Wasser in eine Vorlage, die Jodlösung und Natronlauge enthält, überdestilliert. Dort reagiert das Aceton mit dem Jod und der Natronlauge unter Bildung von Jodoform und Essigsäure nach folgendem Schema:

I. $2\,NaOH + J_2 = NaOJ + NaJ + H_2O$,

II. $CH_3\text{-}CO\text{-}CH_3 + 3\,NaOJ = HCJ_3 + CH_3COONa + 2\,NaOH$.

Durch Ansäuern der Lösung wird jetzt das nicht vom Aceton zur Jodoformbildung verbrauchte Jod in Freiheit gesetzt. Die sich hierbei abspielende Reaktion wird durch folgende Gleichung ausgedrückt:

$$NaOJ + NaJ + H_2SO_4 = 2\,J + Na_2SO_4 + H_2O.$$

Das freigewordene Jod wird darauf durch Titration mit Natriumthiosulfat bestimmt.

Beschreibung der Apparatur.

Die Apparatur besteht aus einem 500 ccm fassenden Destillierkolben, dem Überleitungsrohr, das durch einen Gegenstromkühler geleitet wird, und der Vorlage. Das Überleitungsrohr war mit dem Destillierkolben durch Glasschliffanschluß verbunden und tauchte mit dem anderen Ende in eine Vorlage ein. Die Vorlage, die destilliertes Wasser enthielt, ist ein 250 ccm fassender Erlenmeyer-Kolben, der durch Eiswasser gekühlt wird. Gummianschlüsse wurden vermieden, um Fehler durch eventuelle Gummizersetzungen auszuschließen.

Erforderliche Reagenzien.

1. 30prozentige NaCl-Lösung.
2. Ammoniak 25prozentig.
3. Bleiessig: 180 g reines Bleiazetat in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad mit 110 g pulverisiertem Bleioxyd schmelzen, in 600—700 ccm destilliertem Wasser lösen, 30 Minuten bis zum Kochen erhitzen, erkalten lassen, filtrieren und mit Aqua redestillata bei 25° auf ein spezifisches Gewicht von 1,235 verdünnen.
4. 10 % Alaunlösung.
5. Konz. Schwefelsäure (pro analysi).
6. Chrom-Schwefelsäure: 20 g Kal. bichromat (umkristallisiert) in 500 ccm H_2O lösen, dazu 200 ccm konz. chem. reine Schwefel-

säure, 30 Minuten in Porzellanschale zum Sieden erhitzen, erkalten lassen, auf 1000 ccm mit Aqua redestillata auffüllen.

7. n/100 Na-Thiosulfatlösung.
8. n/100 Jodlösung.
9. 35 % Natronlauge.
10. 1 % Stärkelösung.

Ausführung der Bestimmung.

In einem Meßkolben von 500 ccm Fassungsvermögen werden 20 ccm Harn pipettiert, dazu gibt man 1 ccm der 30 % NaCl-Lösung, 200 ccm Aqua dest., 8 ccm Ammoniaklösung, 40 ccm Bleiessiglösung und 8 ccm Alaunlösung (genaue Reihenfolge einhalten). Anschließend füllt man mit Aqua dest. auf 500 ccm auf, rührt um und läßt diese Mischung genau 30 Minuten stehen. Nach Ablauf dieser Zeit wird filtriert, bis das Filtrat wasserklar erscheint. Dann kann mit den Destillationen begonnen werden. Jeder Versuch besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil bestimmt man das Gesamtaceton (Aceton und Acetessigsäure), im zweiten die in Aceton übergeführte β-Oxybuttersäure.

A. Bestimmung des Gesamtacetons: Vom Filtrat werden 250 ccm in den Destillierkolben gebracht, hinzu gibt man 250 ccm Aqua dest., sowie 17 ccm konz. Schwefelsäure. Um den Siedeverzug zu vermeiden, setzt man reichlich Talkum zu. Nach Anschluß des Überlaufrohres wird 15 Minuten in die Vorlage destilliert. Nach Ablauf dieser Zeit setzt man der Vorlage 6 ccm der 35prozentigen Natronlauge, dann 10 ccm n/100 Jodlösung zu und läßt es 15 Minuten stehen. Anschließend wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und sofort mit n/100 Natr. Thiosulfat titriert.

B. Bestimmung der β-Oxybuttersäure: Um die β-Oxybuttersäure zu bestimmen, wird eine neue Vorlage angesetzt. Sobald die Destillation wieder in Gang gekommen ist, werden durch einen Tropftrichter binnen 5 Minuten tropfenweise 50 ccm Chrom-Schwefelsäure hinzugegeben. Danach wird weiterhin 25 Minuten lang destilliert. Nach Ablauf der Destillationszeit werden 6 ccm Natronlauge und 20 ccm n/100 Jodlösung zugesetzt, 15 Minuten abgewartet und dann wie unter A angegeben, angesäuert und titriert.

Die erzielte Ausbeute an Aceton und β-Oxybuttersäure ist keine vollkommene, man erhält immer nur einen bestimmten Prozentsatz von der in Wirklichkeit im Filtrat enthalten gewesenen Menge. Das Gesamtaceton, das in der ersten Vorlage enthalten ist, stellt (nach Engfeld) durchschnittlich eine Ausbeute von 94,4 %

dar. 1 ccm n/100 verbrauchten Jodes entspricht: 0,1024 mg Gesamtaceton. Also muß die Zahl an verbrauchten ccm Jod mit dem Faktor 0,1024 multipliziert werden.

An einem Beispiel soll für das Gesamtaceton die Mengenerrechnung klargemacht werden:

Angenommen, es seien in die Vorlage 10 ccm Jodlösung gebracht worden. Nach dem Ansäuern titriert man und erhält einen Natriumthiosulfatverbrauch von 6 ccm, demnach sind 4 ccm Jod vom Aceton zur Jodoformbildung gebunden worden. Die Multiplikation muß dann lauten: $0{,}1024 \cdot 4 = 0{,}4096$ mg Gesamtaceton in der im Filtrat enthaltenen Urinmenge.

Die Acetonausbeute aus der anwesenden β-Oxybuttersäure beträgt im Durchschnitt 69,2 %. 1 ccm n/100 Jodverbrauch entspricht hier 0,25 mg β-Oxybuttersäure.

Zu den Versuchen sind immer 20 ccm Harn verwendet worden, die, wie früher beschrieben, auf 500 ccm verdünnt wurden. 50 % dieser Menge = 250 ccm Filtrat kamen zur Destillation, so daß den Ergebnissen eine Menge von 10 ccm zugrunde lag. Durch Multiplikation der gefundenen Werte mit dem Faktor 10 erhält man die Menge Aceton oder β-Oxybuttersäure in mg pro 100 ccm Urin.

Nun einige Erläuterungen zur Einteilung der Fälle, die zu den Versuchen herangezogen worden waren. Die Versuchspersonen waren teils Patienten, die wegen Gelenkrheumatismus einige Zeit hohe Dosen Salizylsäure (sei es in Form von Natr. Salizylat oder Aspirin) bekamen. Teils waren es gesunde Personen, die mehrere Tage lang 5—8 g Aspirin einnahmen. Ich habe absichtlich Gesunde in die Versuchsreihe einbezogen, da evtl. auftretende Ketonurie beim Kranken auch durch Fieber oder Appetitlosigkeit (Inanition) hervorgerufen sein könnte, und damit die wahre Herkunft der Ketonkörper hätte verschleiert werden können.

Außerdem habe ich auch Urin von Gesunden, die keine Salizylsäure bekamen, einige Tage laufend auf Ketonkörper untersucht, um zu zeigen, daß die Ausscheidungen Schwankungen unterliegen.

Eine genaue Messung der Urinmengen ließ sich meistens leider nicht durchführen, da aus Mangel an Fällen aus mehreren Kliniken das Untersuchungsmaterial besorgt werden mußte. Es wurde daher allgemein darauf verzichtet, die Gesamturinmengen anzugeben.

Es folgen nun die Versuchsergebnisse in Form von 4 Tabellen:

Tabelle 1.

Urinuntersuchung von gesunden Personen, die keine Salizylsäure erhielten.

Pat.	mg %	1. Tag	2. Tag	3. Tag
H. K.	Aceton	0,4	1,5	1,1
	β-Oxyb.	36,0	28,0	22,5
J. K.	Aceton	1,1	1,8	2,1
	β-Oxyb.	17,0	24,5	22,8
B. S.	Aceton	1,5	1,8	0,9
	β-Oxyb.	25,0	19,5	24,0
G. L.	Aceton	0,8	1,5	1,1
	β-Oxyb.	24,0	28,0	30,6
O. K.	Aceton	1,4	0,9	2,0
	β-Oxyb.	32,0	28,9	26,4

Tabelle 2.

Ketonkörpergehalt in mg % der 24-Stunden-Urine von Kindern im Alter von 2—12 Jahren, die an Gelenkentzündung erkrankt waren.

Pat.	Alter	Salizylsäure in g		vor der Therapie	Ketonkörpergehalt im Urin an verschiedenen Tagen während der Behandlung (in mg %).					nach der Therapie
Ch. Br.	2 J.	1	Tag	0	2.	4.				
			Aceton	0,8	1,9	2,0				2,4
			β-Oxyb.	26,4	29,0	31,5				31,0
K. R.	4 J.	1,5	Tag	0	2.	3.	4.	5.	11.	
			Aceton	2,0	1,8	1,2	1,8	3,0	1,2	0,5
			β-Oxyb.	35,5	31,5	29,5	48,0	29,5	37,2	39,5
G. F.	3 J.	1	Tag	0	2.					
			Aceton	12,2	5,2					3,2
			β-Oxyb.	125,0	32,0					21,8
K. St.	10 J.	3	Tag	0	3.	7.				
			Aceton	1,3	1,6	2,0				0,7
			β-Oxyb.	17,2	29,0	29,9				27,5
A. P.	11 J.	3	Tag	0	2.	3.				
			Aceton	0,2	0,0	0,9				1,9
			β-Oxyb.	6,2	10,0	12,0				3,0
Th.	6 J.	2	Tag	0	1.	2.	3.			
			Aceton	13,8	15,0	7,5	1,5			0,5
			β-Oxyb.	50,3	59,0	40,5	36,5			20,0
E. J.	12 J.	3	Tag	0	2.	3.	5.			
			Aceton	9,0	2,3	1,2	2,5			1,2
			β-Oxyb.	35,0	23,5	24,0	32,0			19,5

Tabelle 3.

Untersuchungsergebnisse bei erwachsenen Patienten, die wegen Gelenkentzündung täglich 4—8 g Aspirin oder Natr. saliz. erhielten.

Pat.	Salizyl-säure in g		vor der Therapie	Ketonkörpergehalt im Urin an verschiedenen Tagen während der Behandlung (in mg %)			nach der Therapie
B. F.	6	Tag	0	12.	14.		
		Aceton		1,9	3,5		2,1
		β-Oxyb.		25,0	18.6		20,2
P. F.	5	Tag		3.	4.		
		Aceton		2,0	0,5		2,7
		β-Oxyb.		15,6	13,7		24,0
H. P.	4	Tag		3.	4.		
		Aceton	3,5	2,1	2,0		
		β-Oxyb.	23.5	15.0	20,5		
F. J.	6	Tag		2.			
		Aceton	2,1	3,6			
		β-Oxyb.	14.0	22,7			
H. S.	5	Tag		10.	11.		
		Aceton		2,3	2,0		
		β-Oxyb.		23,5	24,0		
S. P.	6	Tag		2.	3.		
		Aceton		2,8	1,8		2,0
		β-Oxyb.		19.5	20,1		23.0
M. B.	6	Tag		2.	4.		
		Aceton		2,6	2,2		
		β-Oxyb.		23,0	21,0		
W. M.	8	Tag	0	2.			
		Aceton		1,8			2,1
		β-Oxyb.		29,0			36,0
P. W.	5	Tag	0	2.	4.	6.	
		Aceton	1,4	0,8	1,8	0,2	2,7
		β-Oxyb.	24,9	28,8	20,0	6.0	22,0
Br.	8	Tag	0	1.	3.	5.	
		Aceton	0,8	1,3	1,2	1,1	1,0
		β-Oxyb.	25,8	24.0	21,5	27.2	29,0
H.	6	Tag	0	2.	4.	5.	
		Aceton	4,0	1,1	1.3	1,2	1,0
		β-Oxyb.	38,0	30.0	32,0	30,1	27,0
H.	6	Tag	0	2.	4.		
		Aceton	1,3	1,2	1,5		1,1
		β-Oxyb.	19,5	25,0	17,5		24,8

Fortsetzung von Tabelle 3:

Pat.	Salizyl-säure in g		vor der Therapie	Ketonkörpergehalt im Urin an verschiedenen Tagen während der Behandlung (in mg %)			nach der Therapie
A. K.	5	Tag	0	2.	4.	6.	
		Aceton	1,0	2,5	1,8	2,2	0,8
		β-Oxyb.	25,0	30,0	18,9	22,0	23,0
Rr.	5	Tag	0	2.	3.		
		Aceton	1,4	1,3	1,8		1,9
		β-Oxyb.	19,5	20.5	22,8		19,5
H. K.	6	Tag	0	14.	16.	19.	
		Aceton		1,8	1,6	1,8	0,8
		β-Oxyb.		23,0	19,0	14,5	28,0
B. H.	6	Tag	0	2.	4.	8.	
		Aceton		1,3	5,1	1,5	1,8
		β-Oxyb.		28,0	33,0	24,0	20,0

Tabelle 4.

Ketonkörperbestimmungen in Urinen von gesunden Erwachsenen, die 3 Tage lang 5—8 g Aspirin erhielten.

Pat.	Salizyl-säure in g		vor der Therapie	Ketonkörpergehalt im Urin an verschiedenen Tagen während der Behandlung (in mg %).				nach der Therapie
H. K.	8	Tag	0	1.	2.	3.	4.	
		Aceton	1,8	2,1	3,9	3,3	2,2	1,1
		β-Oxyb.	20,5	20,0	20,5	22,8	31,8	19,5
B. S.	7	Tag	0	1.	2.	3.	4.	
		Aceton	1,3	2,5	0,8	1,8	1,5	2,9
		β-Oxyb.	20,5	30,0	15,8	21,5	24,9	22,3
P. Bl.	6	Tag	0	1.	2.	3.		
		Aceton	1,4	1,3	1,3	0,8		0,3
		β-Oxyb.	14,0	14,0	23,0	24,2		31,1
G. L.	6	Tag	0	1.	2.	3.	4.	
		Aceton	0,9	0,3	1,5	0,8	1,1	2,0
		β-Oxyb.	21,0	12,0	22,0	22,0	18,0	25,0
J. K.	5	Tag	0	1.	2.	3.		
		Aceton	0,4	1,0	2,2	2,1		1,8
		β-Oxyb.	10,5	18,0	14,0	16,0		19,0
Th.	6	Tag	0	1.	2.	3.		
		Aceton	0,3	1,9	3,3	2,2		2,3
		β-Oxyb.	5,5	5,6	16,0	14,0		14,5

Wenden wir uns nun den in den Tabellen angeführten Ergebnissen der Urinuntersuchungen zu. Wie schon oben betont, soll die Tabelle 1 lediglich zum Vergleich mit den Werten der anderen Tabellen dienen und die Unterschiede der Ausscheidungen an verschiedenen Tagen erkennen lassen.

Die Ergebnisse der Tabellen 2, 3 und 4 können gemeinsam abgehandelt werden. Es sei darauf hingewiesen, daß, soweit es sich durchführen ließ, eine Urinuntersuchung vor dem Einsetzen und eine nach Absetzen des Medikamentes stattfand, um eine evtl. auftretende Steigerung der Ausscheidung deutlich zu machen. Vergleicht man nun die Werte, die während der Verabreichung von Salizylsäure gefunden wurden, mit denen vor und nach der Medikation oder mit den Werten der Tabelle 1, so kann man feststellen, daß eine Steigerung in der Ausscheidung in keinem Falle nachweisbar ist.

In einem Falle z. B. erhielt eine Patientin 19 Tage lang 6 g Natr. saliz. Auch nach dieser langen Verabreichung konnte eine Steigerung nicht festgestellt werden.

Einen Fall will ich hervorheben, der mir besonders eindringlich war. Ein 5jähriges Kind wurde wegen einer schweren Gelenkentzündung in die Klinik eingewiesen. Die sofort durchgeführte Urinuntersuchung ergab: Legalsche Acetonprobe stark positiv, die Acetonkörperbestimmung ergab 12 mg % Aceton und 125 mg % β-Oxybuttersäure. Bei dem Kinde wurde eine Salizylkur eingeleitet. Am 2. Tage der Behandlung wurde der Urin erneut untersucht. Die Legal'sche Acetonprobe war jetzt negativ geworden und die Bestimmung ergab nur noch 4,5 mg % Aceton und 34 mg % β-Oxybuttersäure. Anamnestisch ist bemerkenswert, daß das Kind 2 Tage lang vor der Einlieferung hohes Fieber hatte und jede Nahrungsaufnahme ablehnte. Die Ketonurie, die hier durch das Fieber und Inanition bedingt war, fiel trotz der Salizylmedikation schon am 2. Tage mit der Besserung des Allgemeinzustandes fast auf die Norm ab.

Viele Patienten zeigten typische Anzeichen einer beginnenden Salizylsäureintoxikation, z. B. Ohrensausen und Schwindelgefühl; jedoch war auch in diesen Fällen eine gesteigerte Ketonkörperbildung bzw. -ausscheidung nicht nachweisbar.

Zusammenfassung.

Für die Untersuchungen standen insgesamt 30 Personen verschiedenen Alters, verschiedenen Ernährungs- und Gesundheitszustandes zur Verfügung, Die Betrachtung der Ergebnisse zeigte, daß in keinem Falle eine Steigerung der Ketonkörper selbst bei langer Verabreichung beobachtet werden konnte.

Als praktische Folgerung kann daraus geschlossen werden, daß bei der Wichtigkeit der Salizylsäuretherapie man sich nicht davon abhalten lassen sollte, Aspirin oder Natriumsalizylicum im Bedarfsfalle anzuwenden.

Literatur-Verzeichnis

Balázs: Azetylsalizylsäurevergiftung (Selbstmord).
Fühner: Sammlung von Vergiftungsfällen.
Band II. A 135, S. 113.
Band III. A 261, S. 201.
Band III. A 291, S. 287.
Band V. A 405, S. 26.

Eichler: Kindesmord durch Aspirin?
Fühner: Sammlung von Vergiftungsfällen.
Band VII. B 70, S. 25.
Band VII. B 70, S. 28.

Engfeld: Bestimmung der Acetonkörper im Blut.
Hinsberg: Med. chem. Bestimmungsmethoden.

Francis: Tod nach 0,65 Aspirin. Referat von Eichler in Fühners Sammlung von Vergiftungsfällen.
Band VII. B 76, S. 67.

Kionka: Grundriß der Toxikologie, S. 190.

Landgreen: Acta medica Chem. 1911 VI. 10.

Liebermeister: Salizyl-Vaseline-Vergiftung, medizinale.
Fühner: Sammlung von Vergiftungsfällen.
Band III. A 209, S. 75.

Noorden: Pathologie des Stoffwechsels, S. 745.

Rohleder: Zur Frage der Hungerketonurie im Säuglingsalter.
Monatsschrift für Kinderheilkunde.
Band 72, Heft 3/4, S. 197.

Verkade: Untersuchungen über den Fettstoffwechsel. Zeitschrift für physiol. Chemie.
Band 215, S. 225.

Lebenslauf

Ich, J o h a n n e s Paul Josef K r e b s wurde am 29. Juni 1905 als Sohn des Kaufmanns Paul Krebs und seiner Ehefrau Maria, geb. Hoffmann, in Mügeln bei Dresden geboren. Vom 6. Lebensjahre ab besuchte ich daselbst die Volksschule. Mein 8. Pflichtschuljahr absolvierte ich auf einer Dresdener Bürgerschule. Anschließend besuchte ich drei Jahre lang die Müller-Gelinek-Realschule in Dresden, die ich Ostern 1922 mit Obersekundareife verließ. Dann trat ich in die Oberrealschule Dresden-Seevorstadt ein, wo ich 1925 die Reifeprüfung bestand. Auf Wunsch meines Vaters sollte ich Kaufmann werden und studierte daher Volkswirtschaft. Da mir dieses Studium jedoch nicht zusagte, begann ich 1932 mit dem Medizinstudium in Leipzig. Am 18. November 1938 beendete ich an den Universitätskliniken zu Breslau mein Staatsexamen. Meine Bestallung als Arzt erhielt ich am 15. September 1939.